UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT - PARIS

Année 1975

N° No 245

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LAUFER Judith

née le 3 Juillet 1933 à NANCY

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

A PROPOS DE LA LEGISLATION ET DE LA MORALE DANS L'EVALUATION DES MEDICAMENTS A USAGE MEDICAL

Président : Monsieur P. LECHAT Professeur

UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÈ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT - PARIS

N°_____

Année 1975

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LAUFER Judith

née le 3 Juillet 1933 à NANCY

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

A PROPOS DE LA LEGISLATION ET DE LA MORALE DANS L'EVALUATION DES MEDICAMENTS A USAGE MEDICAL

Président : Monsieur P. LECHAT Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je tiens à exprimer ici mes vifs remerciements à

Monsieur le Professeur P. LECHAT, Directeur de l'Institut de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris

Monsieur le Docteur J. CAROFF , E.U.R. de Médecine Légale à Paris

pour l'aide et les conseils qu'ils ont bien voulu me prodiguer lors de la réalisation de ce travail.

§ 1 - INTRODUCTION

Devant la tendance actuelle à la libre circulation des spécialités pharmaceutiques dans le cadre de l'Europe des Neuf, il devient nécessaire, voire urgent, d'harmoniser les différentes législations nationales sur l'évaluation des médicaments à usage médical et de pallier à la carence de réglementation en matière d'investigation clinique et d'expérimentation chez l'homme , guidé en cela par les directives du Conseil des Ministres des Communautés européennes dont l'une a été adoptée en 1965 et les deux autres, tout récemment, en Mai 1975 .

Aprés avoir rappelé les réglementations françaises successives sur la mise sur le marché de nouveaux médicaments et donné un aperçu de celles de la plupart des autres pays de la C.E.E., nous aborderons le problême de l'insuffisance de l'expérimentation chez l'animal qui rend inéluctables les essais cliniques (1) de contrôle sur l'homme des nouveaux médicaments .

Les aspects moraux des essais cliniques seront envisagés dans la dernière partie de cet ouvrage,à la lumière des règles morales et déontologiques qui auront été énoncées en même temps que les législations.

Ne seront pas traités ici les problêmes moraux posés par l'expérimentation clinique d'autres procédés de traitement , notamment chirurgicaux tels que les transplantations d'organes qui exigeraient une étude spéciale .

---

(1) J.CAROFF :"Problêmes moraux et responsabilité du médecin lors des essais thérapeutiques" in Thérapie, 1971, XXVI, p.1107,note 1: "Le terme d'essai clinique paraît préférable pour la plupart des auteurs à toute autre dénomination.En effet le mot d'expérimentation si l'être humain se trouve concerné,est d'assez mauvaise presse,en ce qu'il évoque de fâcheux précédents point trop éloigné de nous.On peut retenir l'expression "essai thérapeutique" mais cela suppose acquis le résultat,ce qui en principe reste à démontrer. On a également proposé de parler de "première application clinique".

§ 2 - LEGISLATIONS SUR LES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES REGLES MORALES ET DEONTOLOGIQUES APPLIQUEES AUX ESSAIS CLINIQUES

1. REGLEMENTATION FRANCAISE D'ENSEMBLE

sur l'évaluation des médicaments à usage médica

1.1 Législations successives

1.1.1 - Visa - Loi du 11 Septembre 1941

La législation française est la première à avoir institué par la Loi du 11 Septembre 1941, l'obligation de l'obtention d'un visa des spécialités pharmaceutiques, autorisation ministérielle obligatoire préalablement à la mise sur le marché. D'aprés cette loi, les spécialités pharmaceutiques dont la fabrication est soumise à la surveillance directe des pharmaciens (1) et à celle du Secrétaire d'Etat à la Famille et à la Santé , doivent satisfaire à trois critères :

1° - Caractère de nouveauté
2° - Intérêt thérapeutique
3° - Innocuité du produit

1.1.2.- Experts - Arrêté Ministériel du 22 Janvier 1945

L'arrêté ministériel du 22 Janvier 1945 introduit une nouvelle obligation, celle de confier "les essais chimiques, pharmacologiques, thérapeutiques ou cliniques à des experts qualifiés officiels qui vérifient l'absence de toxicité du produit et ses effets thérapeutiques " en respectant de façon absolue l'intérêt du malade dont la santé ne doit jamais être compromise par une expérimentation " (2).

---

(1) Avant cette loi, les Pharmaciens avaient le monopole de la fabrication des médicaments.
(2) Cité par M.C.SIMONIN in "Limites de l'expérimentation médicale sur l'homme " - Annales de Médecine Légale 1953, t.33, p.184 .

1.1.3 - Ordonnance du 4 Février 1959

Elle renforce les conditions de l'octroi du visa : aux exigences d'innocuité et d'intérêts thérapeutiques, elle ajoute la vérification de la conformité à la formule annoncée par une analyse quantitative et qualitative ; le fabricant doit justifier qu'il a vérifié que les conditions sont réunies en produisant des essais menés à bien par des experts qu'il est libre de choisir sur une liste d'experts agréés .

Elle crée un brevet spécial d'invention pour les nouveaux médicaments.

Elle supprime l'obligation du caractère de nouveauté en vue de l'obtention du visa.

Elle prévoit les règles applicables à l'expérimentation des médicaments.

1.1.4 - Décrets du 5 Avril et du 12 Septembre 1960

Ils introduisent la notion d'essais physico-chimiques, toxicologiques et biologiques et précisent que les compte-rendus de ces essais effectués par les experts analystes , toxicologues et pharmacologues , devront être remis aux experts cliniciens préalablement à l'expérimentation clinique. Les experts cliniciens dont l'indépendance et la responsabilité de clinicien reste entière, peuvent exiger de nouveaux essais s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les renseignements fournis. Le compte-rendu des essais cliniques doit comporter l'énumération et l'interprétation des observations ainsi que les conclusions en précisant, s'il y a lieu, les contre-indications formelles et en définissant les conditions normales et particulières d'emploi .

1.1.5 - Ordonnance du 23 Septembre 1967

Elle apporte quelques modifications destinées à harmoniser la réglementation française avec les dernières décisions prises par les Commissions Européennes de Bruxelles en 1965 : en effet, dans le cadre de la C.E.E., la libre circulation des médicaments entre dans le champ d'application du

Traité de Rome mais sa réalisation est subordonnée au rapprochement des législations nationales en la matière.

Cette 1ère décision adoptée le 26 Janvier 1965 par la C.E.E. concerne en particulier, la mise sur le marché des médicaments et impose la procédure d'autorisation de mise sur le marché.

C'est ainsi, qu'en France, le terme de " visa " disparaît au profit de l'expression " autorisation de mise sur le marché ".

L'autorisation est accordée aprés examen par des experts agréés en fonction de trois critères :

1° - La conformité analytique de la formule

2° - L'innocuité dans les conditions normales d'emploi

3° - L'intérêt thérapeutique .

L'autorisation est accordée pour une durée de 5 ans, elle est renouvelable .

1.2. Législation actuelle

1.2.1 - Décret du 21 Novembre 1972

Il prévoit la création d'une liste d'experts nommés par le ministre chargé de la santé publique sur proposition d'une commission composée de personnalités compétentes en matière de médecine, pharmacie, clinique médicale, pharmaco-toxicologie etc.. .

Ces experts sont répartis en différentes sections selon leur discipline, on distingue ainsi des experts cliniciens, des experts pharmaco-toxicologues et des experts analystes ; Les experts ne peuvent effectuer d'expertise que dans la discipline à laquelle ils sont rattachés .

Les experts doivent présenter des garanties d'honorabilité, de compétence et de notoriété dans leurs disciplines respectives.

L'inscription sur la liste des experts est valable

pendant cinq ans.

Le fabricant choisit librement le ou les experts sur cette liste.

Le ministre de la santé publique fixe par arrêté les protocoles déterminant les normes et méthodes applicables à l'expérimentation des médicaments.. mais le programme des expertises est déterminé par le fabricant et l'expert, compte-tenu des règles générales d'expertise ... Le ministre peut demander au fabricant de lui communiquer le programme d'une expertise lorsqu'il estime que le produit nouveau qui fait l'objet de cette expertise est susceptible de créer un risque anormal ou lorsqu'il y a des présomptions graves et concordantes d'une atteinte à la santé publique ., il peut alors faire opposition à la poursuite du programme .

En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché sont exigés ,entre autres :

-"Les comptes-rendus des experts pharmacologues et toxicologues qui doivent indiquer les méthodes utilisées et comporter une évaluation de la toxicité et de l'activité pharmacologique du médicament sur l'animal afin de permettre à l'expert clinicien d'entreprendre des expertises sur l'homme avec toutes les garanties nécessaires",

-"Les comptes-rendus des expertises cliniques doivent comprendre le relevé de chaque observation et les conclusions de l'expert relatives notamment :

a) aux indications et à l'effet thérapeutique

b) à l'innocuité dans les conditions normales d'emploi

c) à l'évaluation de l'efficacité du dosage

d) aux contre-indications et aux effets secondaires

e) aux conditions normales et particulières de prescription, de délivrance et d'emploi"

1.2.2.- Une déclaration du Ministre de la santé publique

- En Mars 1975, Mme Veil, Ministre de la santé publique annonçait que la réglementation en matière d'expérimen-

tations cliniques allait être renforcée (1), le Ministre déclarait en effet :"Les essais cliniques pourraient être améliorés car ils sont trés inégaux...." (2) .

Le 18 Juin 1975, une proposition de loi qui rendrait obligatoire l'autorisation de mise sur le marché pour les spécialités pharmaceutiques destinées à l'étranger a été examinée par les députés (3):"Cette mesure,a précisé le Ministre de la santé,rejoint trés opportunèment la nouvelle réglementation sur le commerce international des médicaments adoptée le 28 Mai dernier par l'O.M.S. afin de rendre impossible l'exportation de médicaments interdits à la vente dans leur pays d'origine..." (7)

2. ESSAIS CLINIQUES:-LEGISLATION-PROTOCOLES-EXPERTS

2.1 - LEGISLATION

Existe-t-il une législation en matière d'essais cliniques ? M.le Doyen Auby répond par la négative puisqu'il affirme "qu'en droit français , il n'y a pas l'ombre d'un texte législatif sur cette question.."(4).

En absence de législation, la jurisprudence a valeur de de règle , c'est ainsi qu'elle déclare que l'expérimentation ne peut être considérée comme licite que si elle a pour objet unique, la guérison du malade (5). Nous y reviendrons (6).

---

(1)v."La mise sur le marché des médicaments"-C.M.22.Mars 1975,p.2066.
(2) cité par "Le Quotidien du Médecin" du 18 Avril 1975.
(3)v."L'exercice de la pharmacie" -"Le Monde"-20 Juin 1975 .
(4) Propos tenu par M.le Doyen AUBY au cours des "Entretiens de Rueil" sur "L'essai thérapeutique" in SANdorama -24 Mars 1971, p.56. : par contre l'Arrêté Ministériel du 22 Janvier 1945 précise que les essais effectués par des experts doivent respecter"de façon absolue l'intérêt du malade dont la santé ne doit jamais être compromise par une expérimentation", ce qui va dans le sens de la jurisprudence.
(5) v.Pommerol, "La responsabilité médicale", p.42; Trib.corr. Gray 29 Juillet 1873, S.74.2.58; Trib.corr. Lyon 15 Décembre 1859, D.59.3.87 .
(6) v.infra p.12, paragraphe 3.5.
(7)v."Exercice de la pharmacie" in "La revue du Praticien(L'exercice quotidien) n°36, 25 Juin-5 Juillet 1975, p.2842

2.2. PROTOCOLES

En ce qui concerne les normes et les méthodes à appliquer en matière d'expérimentation des médicaments, des "protocoles" avaient été prévus au moment de la réforme du "visa", à la suite de l'ordonnance du 4 Février 1959 , , puis ensuite, lors de la rédaction du décret du 21 Novembre 1972 , mais sauf dans le domaine analytique, ils n'ont pas été préparés .

Pour justifier cette carence, on a argué qu'ils seraient superflus dans bien des cas et qu'on ne pourrait pratiquement pas insérer un expert dans un protocole rigide (1) . Cette opinion était déjà émise par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1968 (2) qui soulignait "qu'à vouloir formuler des règles rigides pour l'évaluation clinique de médicaments trés différents, on courrait au devant d'un échec et on risquerait de gêner les progrès de la thérapeutique".

Ainsi donc la plus grande liberté est laissée aux experts pour effectuer les essais cliniques dont les modalités sont laissées dans l'ombre ; il en est ainsi , en particulier, pour les les points suivants : durée de l'expertise, choix des sujets nombre des sujets etc..(3).

2.3. EXPERTS CLINICIENS

Les experts , dit le Décret du 21 Novembre 1972, doivent présenter des garanties d'honorabilité, de compétence et de notoriété.

Antérieurement à ce décret, , le Congrès d'Aix des Magistrats résistants (1969) précisait que les experts cliniciens devaient être : 1° - des cliniciens authentiques expérimentés

2° - des chefs de services ou des assistants de service disposant de lits ou d'un nombre convenable de moyens

---

(1) propos tenus par M.NARGEOLET aux "Entretiens de Rueil" 1971 in Sandorama 25/26, p.62; "les protocoles s'établissent librement entre le fabricant et l'expert clinique et sont donc adaptés à chaque cas particulier" dit le Pr.WOLFROMM, p.72 .

(2) v."Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments" in Rapports techniques de l'OMS, n°403 -1968, p.7 .

(3) Comparer les exigences de la Food et Drug Administration aux U.S.A.: essais cliniques sur 200 malades, délai d'attente de 5 à 10 ans etc...(un médicament risque de vieillir et d'être dépassé avant son introduction),Congrès d'Aix des Magistrats résistants

biologiques d'investigation

3° - des cliniciens s'intéressant à la thérapeutique , connaissant un minimum de pharmacologie et de pharmacodynamique, donc pouvant assimiler un rapport pharmacologique

4° - indépendants matériellement (1).

L'OMS , quant à elle, accorde une place prépondérante au pharmacologiste clinique dans le domaine de l'expertise clinique et conseille la création de services de pharmacologie clinique dans des centres médicaux destinés à l'évaluation des effets des médicaments sur l'homme . Ces pharmacologues cliniques qui ont reçu une formation en pharmacologie et en médecine clinique et qui s'intéressent à la méthodologie de l'expérimentation , peuvent conseiller les cliniciens et collaborer avec eux et réaliser ainsi un travail d'équipe (2).

Mais qu'en-est-il réellement ? M.Nargeolet , au cours des "Entretiens de Rueil" a déclaré, à propos des experts cliniciens que si certains d'entre eux étaient excellents, d'autres, par contre, étaient plus négligents, d'autres encore, même complaisants (3); leur nombre, en outre, a subi une inflation extraordinaire et il devient donc difficile aux laboratoires de choisir les plus compétents ....

Enfin, notons que les experts agréésne sont pas seuls à pouvoir effectuer des essais cliniques : en effet, un médecin diplômé peut effectuer une expérimentation. Ainsi en a décidé le

---

suite de la page précédente: ....in "Expérimentation thérapeutique et pharmacologique",Expérimentation médicale,Problêmes médico-juridiques, 1969, p.21.

(1) Actuellement, les experts cliniciens sont rétribués par les fabricants de médicaments, v."Le Monde" in "Le médicament malade du profit", 17 Avril 1975 .

(2)v."Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments" in "Rapports techniques de l'OMS", n°403, 1968 .

(3) Sur la complaisance de certains experts-cliniciens, v."Le Monde" in "Le Médicament malade du profit", 17 Avril 1975, et les propos tenus par M.NARGEOLET , v.Sandorama 25/26, p.62.

Conseil d'Etat à propos d'un médecin, trés expert en pharmacologie, qui avait mis au point un médicament à base de muqueuses digestives d'animaux destiné à traiter certain troubles digestifs et qu'il avait administré à ses patients. Se basant sur le Code de Déontologie Médicale(3) qui donne aux médecins la liberté de prescription, le Conseil d'Etat a décidé, le 11 Février 1970, que le médecin peut prescrire rigoureusement ce qu'il veut , cette liberté incluant la possibilité pour lui de fabriquer un médicament et de l'expérimenter, sous la seule réserve, précise le Conseil d'Etat, du charlatanisme (1) .

2.4 - RESPONSABILITE

La responsabilité des expertises cliniques incombe à trois groupes de personnes :

1° - le fabricant et son équipe

2° - le ou les experts cliniciens choisis librement par le fabricant

3° - l'Administration dans les cas où les expertises cliniques sont effectués dans les hôpitaux, ce qui est le plus fréquent(2).

3. DISTINCTION ENTRE EXPERIMENTATION THERAPEUTIQUE ET EXPERIMENTATION PUREMENT SCIENTIFIQUE

Règles morales et déontologiques

3.1 - Distinction définie par l'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE

En 1952, lors d'un colloque sur L'expérimentation sur l'homme, l'Académie Nationale de Médecine a rappelé la distinction fondamentale entre : 1°" Les essais de méthodes nouvelles d'exploration ou de thérapeutique, médicale ou chirurgicale, pratiqués sur un malade dans l'intérêt de sa santé quand les méthodes

---

(1) Jugement cité par M.le Doyen AUBY, Sandorama 25/26, p.57
(2) Ces essais sont effectués de façon un peu anarchique sans que l'Administration n'en sache rien ... déclare M.NARGEOLET, Sandorama 25/26, p. 64
(3) La liberté de prescription du médecin est autorisée à la fois par l'article L.257 C.S.S. (rédaction du 3 Juillet 1971) et par l'article 8 du Code de déontologie médicale.

actuelles n'ont pas permis d'assurer le diagnostic ou d'obtenir la guérison .

L'Académie estime que ces essais sont non seulement le droit mais le devoir du médecin. Ils devront (les essais) être conduits avec la prudence nécessaire et suivant les règles de l'éthique médicale.

2° et l'expérimentation proprement dite qui vise d'autres buts que la santé d'un malade déterminé comme la solution d'une question trés importante (par exemple d'épidémiologie) qu'il serait impossible de résoudre par d'autres moyens.

Cette expérimentation ne saurait être pratiquée que sur des volontaires informés entièrement libres de l'accepter ou de la refuser et ne saurait être conduite que par une personnalité hautement qualifiée, capable de réduire au minimum les risques encourus.

En application de ces principes, l'Académie Nationale de Médecine considère comme criminels, les actes d'expérimentation commis dans certains camps de concentration ,au cours de la dernière guerre et s'associe aux voeux formulés par la Convention de Genève ralativement aux prisonniers de guerre et aux populations protégés "(1)

3.2 - DECLARATION D'HELSINKI

L'Association Médicale Mondiale, lors de la réunion d'Helsinki , en 1964, a distingué, comme l'Académie Nationale de Médecine , expérimentation thérapeutique et expérimentation purement scientifique , dans une série de Recommandations pour guider les recherches portant sur l'homme ,dont le texte suit :

a) Dispositions communes (aux deux types d'expérimentation)

1 - L'expérience sur un être humain doit respecter les principes moraux et scientifiques qui justifient la recherche en médecine humaine.

L'expérience sur un être humain doit être basée sur des examens de laboratoire, des essais sur des animaux ou sur toute

---

(1) v. Bulletin de l'Academie de Médecine, 25 Novembre 1952 , p.562, 563 .

autre donnée scientifiquement établie.

2 - L'expérience sur un être humain doit être menée par des personnes scientifiquement qualifiées et sous la surveillance d'un médecin qualifié.

3 - L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet .

4 - Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres.

5 - Le médecin doit user d'une prudence particulière lorsqu'il entreprend une expérience au cours de laquelle la personnalité du sujet peut être altérée par les médicaments ou les procédés d'expérimentation.

b) Expérimentation thérapeutique

1 - Au cours du traitement, le médecin doit avoir la liberté de recourir à une nouvelle méthode thérapeutique s'il juge que celle-ci offre un sérieux espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade

Il doit, dans la mesure du possible et compte tenu de la psychologie du patient, se procurer son consentement libre et éclairé et, en cas d'incapacité juridique, celui de son représentant légal. En cas d'incapacité physique, le consentement du représentant légal remplacera celui du malade.

2 - Le médecin ne peut associer l'expérimentation sur l'être humain à la médecine de soins en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles que dans la mesure où cette expérimentation se justifie par une utilité thérapeutique à l'égard de son malade...".

3.3. - Le Premier Congrès de Morale Médicale (Paris 1955) organisé par le Conseil National de l'ordre des Médecins avait déclaré, antérieurement à la Réunion d'Helsinki, à propos de l'expérimentation thérapeutique :

"La médecine est une science biologique. Elle ne peut être fondée que sur l'expérimentation. Elle ne peut progresser sans études humaines...

Le malade réclame les secours de cette science médicale, il en reconnaît implicitement la légitimité et les méthodes...

Quel que soit l'essai, si le médecin n'expérimente pas sur lui-même, il doit observer trois conditions préalables essentielles : ne jamais agir sans le consentement du malade
ne jamais provoquer de maladie
ne jamais faire courir de risques graves..."(1)

---

(1) Premier Congrès de Morale Médicale, Rapport de MM.J.CEPPER , J. JUSTIN-BESANCON et R. TURPIN, Paris 1955 , cité par le Dr. J.ACCARD, Cours de C.E.S Médecine légale, 2ème Année, 1969-70 p.4 .

3.4 - Quant à la mission du médecin, le Code de Déontologie, dans son Article 2 (28 Novembre 1959) , stipule :

"Le respect de la vie et de la personne humaine constitue en toutes circonstances le devoir primordial du médecin"

et le Code d'Ethique Médicale de l'Association Médicale Mondiale (Monaco 1950) dans ses Articles 1 et 2 , déclare :

1 -"La mission de la profession médicale est d'assurer la sauvegarde de la vie humaine

2 - Utiliser les acquisitions de la science médicale pour attenter, altérer, détruire la vie humaine est un crime contre l'humanité qui doit être réprimé comme tel".

3.5 - La Jurisprudence va dans le même sens en précisant :

"Le médecin doit toujours être guidé par la pensée de soulager ou de sauver son malade mais entreprendre sur lui une expérience nouvelle et dangereuse par simple amour de l'art, par pure curiosité scientifique afin de se rendre compte de l'effet pour son instruction personnelle, il ne le doit pas "(1)

3.6 - Citons enfin l'opinion de quelques personnalités du monde médical : c'est ainsi que H.Baruk nous dit :

"L'essai thérapeutique s' exerce en vue de sauver un sujet malade ou de lui rendre la santé. Cet essai doit donc être autorisé chez l'homme dans les limites des risques qu'il appartient au médecin d'évaluer, de proportionner à la maladie.

L'expérimentation biologique, au contraire, s'adresse à un sujet sain... chez qui on ferait une expérience plus ou moins dangereuse en vue de compléter nos connaissances biologiques... Cette expérimentation biologique doit être interdite chez l'homme et effectuée seulement chez les animaux" (2)

M.Muller partage l'opinion de H.Baruk puisqu'il "condamne de façon résolue,toute expérimentation d'un individu, fut-il un savant, sur un autre, car ce serait mettre entre les mains de gens hardis, les moyens d'agir impunèment à la légère, dans un domaine où la limite est impossible à tracer entre ce qui est

---

(1) v.DEMOLOMBE, Cours de Code Napoléon, Tr.des contrats,t.VIII, n°547, p.478, cité à propos d'un jugement ,,Seine 16 Mai 1935, G.P. 1935.2..p.290(292)" qui a déclaré responsable des suites mortelles d'une opération, le chef de service qui, dans le but de faciliter ses recherches scientifiques, avait ,sous prétexte de lui faire une radiographie(artériographie), convoqué un malade atteint d'une artérite d'un membre inférieur et dont l'état de santé ne nécessitait aucun soin immédiat et laissé pratiquer sur lui, par ses deux internes, une expérience à l'insu du sujet.
(2) v. Bulletin de l'Ordre des Médecins, 1955, p.322 .

la médecine et le hasard"(1).

Terminons ce chapitre consacré aux règles morales et déontologiques appliquées à l'expérimentation sur l'homme en rappelant que l'éthique médicale remonte à Hippocrate c'est-à-dire à plus de 2000 ans , qu'elle enseignait le respect de la vie : "la vie humaine est sacrée, a écrit Hippocrate, il est interdit à un médecin d'en disposer, "je m'abstiendrai de toute intervention malfaisante ou inutile " avait-il ajouté ... Ces règles si anciennes restent donc d'une brûlante actualité .

4 - APERCU DE LA LEGISLATION SUR L'EVALUATION DES MEDICAMENTS A USAGE MEDICAL DANS QUELQUES PAYS DE LA COMMUNAUTE EUROPEENNE

Nouvelles directives de la C.E.Edu 20 Mai 1975

4.1 - DIRECTIVES DE LA C.E.E. du 20 Mai 1975

Deux directives du 11 Février 1975 concernant la libre circulation des médicaments dans l'Europe des Neuf, ont été officiellement adoptées le 20 Mai dernier par le Conseil des Ministres de la C.E.E.

Les neuf Etats membres disposent d'un délai de 18 mois pour intégrer, dans leur législation respective, les dispositions contenues dans ces nouvelles directives.

Ces dispositions ont trait, d'une part, à la Protection de la santé publique, d'autre part, à des améliorations en vue de la libre circulation des médicaments .

1° - Protection de la santé publique par une meilleure conception et une meilleure fabrication des médicaments :

C'est ainsi qu'en matière de normes et de protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques, des essais contrôlés et scientifiquement exposés seront exigés, quelle que soit la personnalité des experts.

Pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, la directive va préciser les données à fournir sur les carac-

---

(1) v."L'Expérimentation humaine" par M.MULLER,Annales de Médecine légale,1953, p.55 .

téristiques de la spécialité, elle prévoit un schéma pour la présentation du résultat des essais et pose des principes communs pour les essais à effectuer
La fonction de responsable de la fabrication et des contrôles des médicaments est créée. Ces responsables devront posséder l'un des diplômes suivantes : Pharmacie, médecine , médecine vétérinaire, chimie, biologie ; avoir reçu une formation théorique et pratique de 4 ans au moins et portant sur un certain nombre de matière de base ; posséder une expérience pratique d'au moins 2 ans dans les activités de surveillance de la fabrication et des contrôles.

2° - Vers la libre circulation des médicaments
Si les autorisations de mise sur le marché restent nationales, Un Comité des Spécialités Pharmaceutiques vient d'être créé qui a pour but d'éclairer les Organismes nationaux qui délivrent ces autorisations, sur la qualité, l'efficacité et l'innocuité des médicaments présentés.
Sont supprimés, les contrôles systématiques à l'importation des médicaments entre les états membres puisque, "quel que soit son lieu de fabrication dans la C.E.E., le médicament aura été fabriqué et contrôlé dans le respect des mêmes règles et sous la surveillance de personnes ayant les mêmes qualifications" (1).
Dans un délai de 4 ans, la Commission, aidée en cela par un Comité Pharmaceutique , devra faire des propositions en vue d'aboutir à la libre circulation des médicaments dans la C.E.E.

Dans un précédent chapitre, nous avons exposé en détail la législation française en matière d'évaluation des médicaments , nous allons examiner maintenant, de façon succincte, celle qui est en vigueur dans ce domaine, dans quelques pays de l'Europe des neuf, au moment où, comme nous venons de le voir, la C.E.E. a pris de nouvelles dispositions dont le but est d'y instaurer, non dans l'immédiat mais dans un avenir assez proche, la libre circulation des médicaments.

4.2- Législation dans quelques pays de la C.E.E.

4.2.1 - Bénélux

Les trois Etats du Bénélux ont adapté leurs législations respectives à la directive de 1965 de la C.E.E.

Un accord de 1972 institue une procédure d'autorisation de mise sur le marché pour l'ensemble du Bénélux : les demandes d'autorisation présentées auprés des autorités nationales , sont

---

(1) v."L'Europe des Médicaments" par Pierre DUPRAT, Administrateur principal à la Commission des Communautés Européennes, in "La revue du Praticien", 15 Juin 1975, L'exercice quotidien, p.2704 et ss. dont est extrait ce paragraphe sur les nouvelles directives de la C.E.E.

examinées par un service commun du Bénélux, composé d'experts des trois pays, qui vérifie les renseignements communiqués et émet éventuellement un avis favorable, le médicament est alors autorisé simultanément dans les trois pays qui l'enregistrent.

4.2.2 - Italie

Actuellement, l'Italie est en retard par rapport aux autres pays de la C.E.E. car sa situation est celle de la France en 1959 .

En effet, l'introduction de nouveaux médicaments est soumise à une procédure d'enregistrement, instituée en 1927 qui vaut autorisation de produire et de vendre mais qui ne comporte pas l'ensemble des contrôles attachés à la procédure d'autorisation de mise sur le marché au sens de la directive de 1965 de la C.E.E. qui n'est donc pas encore appliquée.

La législation italienne ne comporte pas de brevet.

Un projet de loi créant un Service Sanitaire National a été déposé en Août dernier suivant lequel l'Etat interviendrait directement dans la recherche , la production et la distribution des médicaments ; une plus grande rigueur sera exigée dans les comparaisons d'efficacité entre les nouveaux médicaments et les substances existantes.

4.2.3 - Allemagne Fédérale

La loi allemande actuelle date de 1961 . Elle subordonne la commercialisation des nouveaux produits à leur enregistrement, ce qui est moins contraignant que l'autorisation de mise sur le marché.

Il n'y a pas d'experts officiels chargés de vérifier les résultats des expérimentations effectuées.

Le gouvernement fédéral vient de déposer un projet de loi qui tend à renforcer la législation en vigueur et à l'harmoniser avec la directive de 1965 de la C.E.E.: ainsi , l'autorisation de mise sur le marché se substituerait à la pro-

cédure de l'enregistrement, elle ne serait délivrée qu'aprés vérification par des experts de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du produit présenté . Les rapports des experts seront soumis au Bureau Fédéral de la Santé. Le projet prévoit en outre, une réglementation plus rigoureuse des essais cliniques et la constitution d'un fonds alimenté par les contributions des fabricants des produits pharmaceutiques et qui servirait à indemniser les victimes d'accidents thérapeutiques causés par des médicaments en dehors de toute faute établie , ce qui va dans le sens d'une recommandation de l'OMS de 1968 (1) .

4.2.4 - Grande Bretagne

Jusqu'en 1971, aucune réglementation écrite n'existait en Grande Bretagne.

Une loi sur les médicaments date de 1971 : elle soumet l'introduction des médicaments sur le marché à une autorisation comparable à l'autorisation de mise sur le marché de la directive de 1965 de la C.E.E.

Une autorisation spéciale est nécessaire pour procéder aux essais cliniques, elle est délivrée en fonction des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité du nouveau produit appréciés par des Secrétariats scientifiques, intermédiaires entre la profession et l'administration ainsi que par le Comité d'experts sur la sécurité des médicaments.

La loi de 1971 n'institue pas de protocole d'essais obligatoires, elle ne fixe que des orientations dans ce domaine(2)

4.2.5 - Conclusion

A la lumière de ce bref exposé, nous voyons qu'en 1975, soit dix ans aprés l'adoption, par la C.E.E., de la directive de 1965, certains pays de la Communauté des neuf, dont l'Italie et la R.F.A., n'ont pas encore adapté leurs législations sur les médicaments à ses principales dispositions . Qu'en sera-t-il

---

(1) v. infra p.36

(2) v. au sujet de ces différentes législations: "La mise sur le marché des médicaments" de C. CHABRUN in "Le Concours Médical",97-1 22 Mars 1975, p.2066 et ss.

donc des nouvelles directives du 20 Mai 1975 pour lesquelles un délai de dix huit mois est donné par la C.E.E. en vue de leur intégration dans les législations respectives des pays de l'Europe des neuf ?

§ 3 - L'EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL SON INSUFFISANCE

Aprés avoir donné les grandes lignes de l'expérimentation sur l'animal des substances susceptibles de former de nouveaux médicaments, nous mettrons l'accent sur certaines de ses insuffisances qui expliquent la nécessité de recourir à des essais cliniques de contrôle chez l'homme .

1 - LES ETAPES DE L'EXPERIMENTATION CHEZ L'ANIMAL

1.1 - ETAPES PRELIMINAIRES

A l'origine de tout médicament mis sur le marché, se trouvent "les dizaines de milliers de nouvelles molécules" (1) que les chimistes synthétisent chaque année .

Les pharmacologues vont soumettre ces molécules à des tests de criblage (2) et, au mieux, sept ou huit d'entre elles, dont les potentialités thérapeutiques paraissent intéressantes, seront

---

(1) Propos tenu par M.le Pr.LECHAT dans "La recherche: insuffisante ,coûteuse et difficile" de M.-A. R. qui ajoute :"mais ce n'est pas pour cela que l'on trouve un médicament", "Le Monde" 19 Avril 1975.

(2) v. "Bon sens et pharmacovigilance"/ un entretien avec H.TUCHMANN-DUPLESSIS, in "Le Concours Médical", 24 Mai 1975, p.3647 .

retenues, dans le monde, pour engendrer de nouvelles familles de médicaments. A ce niveau va se situer l'étape suivante qui est celle de l'expérimentation préclinique chez l'animal.

1.2 - EXPERIMENTATION PRECLINIQUE CHEZ L'ANIMAL

Elle comprend trois étapes essentielles : étude pharmacologique, étude toxicologique (aigue et chronique), étude de toxicologie spéciale (tératogénicité, cancérogénicité, mutagénicité) (1).

1.2.1. Etude pharmacologique

Le pharmacologue étudie la pharmacodynamie(2) et tente ainsi de cerner le mécanisme d'action de la substance retenue et d'en préciser les indications vraisemblables.

Le biochimiste étudiera son métabolisme, sa pharmacocinétique (3), son point d'impact au niveau de telle ou telle chaîne enzymatique.

1.2.2. Etude toxicologique

Le toxicologue étudie les effets de la nouvelle molécule pendant des mois , à différentes doses et par différentes voies d'administration, chez plusieurs espèces animales qui seront l'objet d'une surveillance clinique et biologique minutieuse aussi bien pendant les études de toxicologie aigue que de toxicologie chronique.

1.2.3. Etude de toxicologie spéciale

C'est le drame de la Thalidomide (4) qui, en 1962, a

---

(1) Etapes données par l'OMS dans son "Guide pour l'évaluation des médicaments à usage médical" in Série de Rapports techniques n°563, 1975 .

(2) La pharmacodynamie est l'étude quantitative des effets biologiques et thérapeutiques des médicaments.

(3) La pharmacocinétique est l'étude quantitative de l'absorption, de la distribution , de la biotransformation et de l'excrétion des médicaments.

(4) A cause de la Thalidomide, 20.000 enfants sont nés anormaux, chiffre donné par "Le Monde", 16 Mars 1967, repris par "Le Point" n° 107, 7 Octobre 1974 in "Santé: le mal des remèdes" où il est également rappelé les accidents tragiques causés par le Stalinon (1953), par la poudre Baumol utilisée pour la toilette des bébés (70 morts) et récemment par le talc Morhange (300 bébés intoxiqués, 45 morts), les deux derniers produits étant vendus sans ordonnance dans les pharmacies .

montré à la plupart des toxicologues et pharmacologues, la nécessité de l'étude des effets tératogènes, cancérogènes et mutagènes dans l'évaluation d'un nouveau médicament.

a) Tératogènicité

Une étude sur les animaux (souris, rats, lapins) vise à vérifier les effets possibles des substances retenues sur les processus de reproduction tels que malformations ou mort de l'embryon, arrêt de la gamétogènèse ou blocage de la fécondation.

> Ainsi, l'imipramine(1) pose un problême lié à d'éventuelles propriétés tératogènes depuis 1963, soit 3 ans aprés sa mise en circulation dans certains pays d'Europe. Une étude plus récente de sa tératogénicité chez l'animal n'a pris fin qu'en 1969, soit environ 9 ans aprés la mise sur le marché: ce n'est pourtant qu'aprés 15 ans d'emploi généralisé,dans le monde entier, qu'un médecin l'a soupçonnée de provoquer des amélies(2).

Les études de tératogénicité chez l'animal ,préalablement aux essais cliniques chez l'homme, permettront peut-être d'éviter à l'avenir de semblables réaction adverse (3) bien que la valeur prévisionnelle pour l'homme,des épreuves de tératogénicité chez l'animal,demeure discutable (4).

Ces études de tératogénicité sont indispensables pour tout médicament susceptible d'être administré à des femmes enceintes ou en âge de procréer.

b) Cancérogénicité

Le groupe scientifique de l'OMS considére "qu'il est indispensable d'évaluer la cancérogénicité potentielle pour l'homme de tous les médicaments" (5).

---

(1) Nom commercial en France de l'imipramine est Tofranil qui est un antidépresseur.
(2) cité par le Dr.H.FRIEBEL, Annexe II du Rapport d'un Symposium de l'OMS sur "Contrôle des médicaments: Evaluation en pharmacologie clinique" Heidelberg, 27-30 Novembre 1972.
(3) On entend par réaction adverse à un médicament une réaction nocive, non recherchée,qui apparaît aux doses normalement utilisées chez l'homme.
(4) v.Rapports de l'OMS, n°563, 1975, p.30.
(5) v.Rapports de l'OMS, n°563, 1975, p.31.

Bien entendu, de nombreux médicaments déjà en circulation n'ont pas été soumis à des épreuves de cancérogénicité :

> Aux Etats-Unis, on a observé une trentaine de cas de cancer du vagin chez des jeunes filles dont les mères avaient reçu du Stilboestrol pendant leur grossesse. Le Stilboestrol induirait même le cancer du col de l'utérus (1).

c) Mutagénicité

La pénurie de personnel et d'instituts de recherche spécialisés empêche de soumettre tous les médicaments aux épreuves de mutagénicité. D'ailleurs les théories actuelles postulent l'existence de similitudes entre les mécanismes de la mutagenèse et le mode d'action des principaux groupes de cancérogènes chimiques ou physiques (2).

> Ainsi l'isoniazide, médicament employé depuis plus de 22 ans, est soupçonnée de propriétés mutagènes et fait l'objet de surveillance de la part des autorités (3).

1.2.4 - Etude in vitro

Au terme de ces études pharmacologique et toxicologiques effectuées chez l'animal vivant, tous les organes des animaux seront examinés macroscopiquement et histologiquement, à la recherche des lésions que le médicament aurait pu provoquer.

2 - EXEMPLES DES LIMITES ET DE L'INSUFFISANCE DE L'EXPERIMENTATION CHEZ L'ANIMAL

Nous ne citerons ici que certaines difficultés, parmi tant d'autres, de l'expérimentation chez l'animal .

2.1 - EN CE QUI CONCERNE L'ANIMAL

a) Quelle espèce choisir ?

---

(1) "Le véritable essai thérapeutique se faisant aprés et non avant la mise en vente du médicament" (4) un Centre de Pharmacovigilance vient d'être créé, il est destiné à la surveillance des malades traités et au dépistage des réactions adverses des médicaments qui se révèlent parfois des années aprés leur emploi généralisé.
(2) v.Rapports de l'OMS, 1975, n°563, p.38.
(3) cité par le Dr.H.FRIEBEL, op.cit.
(4) J.POULETTY : "Médicaments en avant-première", in Concours médical, 1970, 92-43, p.7897.

Le rat, le chien , la souris sont trés loin de l'homme.

Il a été proposé"d'utiliser le singe dans l'espoir d'obtenir une meilleure corrélation avec l'homme"(2) mais les primates peuvent être aussi différents entre eux que le sont un homme et une souris ; entre plusieurs espèces de singes, il y a des différences de métabolisme pour un même médicament ;"le singe peut se montrer aussi insensible que les autres mammifères à la toxicité d'une substance, au contraire de l'homme"(1)et (2).

b) Quelle souche utiliser ?

Des résultats divergents sont parfois obtenus avec des animaux d'origine différente, par exemple, on peut noter des différences de sensibilité entre souris appartenant à des souches différentes.

c) Age

Si les essais durent 2 ans, chez un rat,"la biologie de l'animal n'est pas la même au début de l'essai et à la fin car il a en fait parcouru toute sa vie"(2).

d) Etat de santé

On étudie"sur des animaux sains des médicaments destinés à des hommes malades"(2).

Les états pathologiques spontanés des animaux sont éloignés le plus généralement de ceux de l'homme. Les cas où ils s'en rapprochent sont rares .

2.2 - EN CE QUI CONCERNE LE MEDICAMENT

Les essais chez l'animal doivent-ils être réalisés avec le principe actif pur ou avec la forme pharmaceutique qui sera administrée à l'homme ? (2)

2.3.- EN CE QUI CONCERNE LA MALADIE ETUDIEE

Voici quelques exemples de maladie dont l'expérimentation d'éventuelles thérapeutiques est particulièrement difficile à

---

(1) En outre, le singe s'acclimate mal sous nos climats et l'expérimentation sur lui est particulièrement coûteuse.

(2) Ces exemples ont été donnés par le Pr.Paul LECHAT au cours des Entretiens de Rueil sur "L'essai thérapeutique", op.cit. p.14 à 18 et dans l'Annexe I du Symposium de l'OMS sur "Contrôle des médicaments: Evaluation en pharmacologie clinique", op.cit.

réaliser chez l'animal :

a) Cancer

M. le Professeur Amiel a déclaré : "...nous travaillons sur des tumeurs greffées sur la souris et non sur des tumeurs spontanées ; des études cinétiques sont effectuées sur ces tumeurs greffées et des manières de guérir en découlent, malheureusement, il est impossible d'extrapoler exactement de l'animal à l'homme car nous connaissons mal la cinétique des tumeurs humaines..."(1).

b) Epilepsie

"L'épilepsie n'existe pas chez l'animal de laboratoire et l'on est obligé de tester des produits chez des souris soumises aux convulsions du choc cardiozolique ou au choc électrique , a expliqué M. le Professeur Gastaut qui ajoute; si l'on considère d'une part, que ces convulsions ont peu de points communs avec les convulsions épileptiques humaines et qu'elles n'en ont aucune avec les crises épileptiques non convulsives qui sont les plus nombreuses, d'autre part, que le métabolisme des médicaments antiépileptiques est trés différent chez l'homme et la souris, on s'explique l'absolue nécessité des essais chez l'homme en ce qui concerne l'étude des médicaments antiépileptiques "(2).

c) Pathologie allergologique

Les manifestations allergiques ne peuvent être observées que chez l'homme , au niveau de la peau tels que prurit, érythème urticaire , des différents systèmes ou organes , dans le sang etc..

Il existe des sensibilités individuelles liées à des facteurs génétiques .

d) Les psychotropes et les neuroleptiques sont des découvertes de cliniciens car aucune psychose réelle ne peut être créée chez l'animal (3) .

e) Citons encore d'autres maladies pour lesquelles la thérapeutique doit obligatoirement être expérimentée chez l'homme : Maladie de Parkinson, Hypertension artérielle, leucémie, ictère

---

(1) v.Sandorama 25/26, op.cit. p.20
(2) v.Sandorama 25/26, op.cit. p.25
(3) v.Sandorama 25/26, op.cit. p.25

paludisme etc..., cette liste n'est certes pas exhaustive .

2.4. CONCLUSION

Si donc l'expérimentation préclinique chez l'animal vivant et in vitro permet de prévoir jusqu'à un certain point, l'innocuité relative,(1) l'efficacité potentielle et le mode d'action d'un nouveau médicament chez l'homme, comme nous venons de le voir, ces prévisions sont inévitablement insuffisantes (2) . Pour les compléter, "le contrôle chez l'homme est inéluctable"(3) et l'on se trouve en accord avec les règles 1 et 2 émises au cours du Procès de Nuremberg (20 Août 1947) :

1 - "L'expérience doit être nécessaire et impossible à réaliser autrement".

2 - "Elle doit être préparée par des expériences animales et une étude approfondie de la question à l'étude".

Mais comme l'administration à l'homme de substances biologiquement actives s'accompagne nécessairement d'un certain risque qui doit être apprécié en fonction des avantages et des inconvénients qu'elles comportent (4), l'expérimentation clinique chez l'homme de ces substances va se heurter à un certain nombre de problèmes moraux que nous allons maintenant essayer d'aborder.

§ 4 - PROBLEMES MORAUX ET DEONTOLOGIQUES POSES PAR LES ESSAIS CLINIQUES

4.1 - Considérations générales

Rappelons, tout d'abord, en quoi consistent les études sur l'homme en vue de l'évaluation des effets de nouveaux médicament

---

(1) Le risque de toxicité peut être acceptable dans le traitement d'une maladie grave(telle que cancer), il interdit l'expérimentation chez l'homme du nouveau médicament s'il s'agit du traitement d'une maladie relativement bénigne (cas des antitussifs parex.).
(2) v.Rapports techniques de l'OMS, n°563, 1975, p.9 .
(3) v."Responsabilité du médecin dans l'acte thérapeutique" par DEROBERT,GUENIOT et QUICHAUD, in Société de Médecine Légale,1959 t.39, p.134.
(4) v. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS, 1968, n°403,p.6

Suivant les "Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments" donnés par l'OMS (1), ces études se répartissent en études initiales et en études thérapeutiques systématiques :

1° - Etudes initiales ou essais préthérapeutiques

Elles comprennent : a) des études pharmacologiques (absorption, métabolisme etc..) sur quelques volontaires sains ou malades

b) l'extension à un plus grand nombre de sujets étroitement surveillés, pour déterminer les potentialités thérapeutiques du médicaments et recueillir les données (posologie, choix des malades etc..) nécessaires à l'organisation ultérieure d'une étude thérapeutique systématique.

2° - Etudes thérapeutiques systématiques ou essais contrôlés

Elles ont pour but l'évaluation méthodique de la valeur thérapeutique, c'est-à-dire du rapport entre l'efficacité et la toxicité et comparaison avec les traitements déjà existants (s'il y en a), sur des groupes équivalents de malades soumis simultanèment à des traitements différents.

Sur quels critères choisir les sujets sur lesquels vont être effectués ces essais thérapeutiques ou préthérapeutiques ?

Ces essais respectent-ils toujours les trois conditions fondamentales définies au cours du Premier Congrès de Morale Médicale (1955) :

- ne jamais agir sans le consentement libre et éclairé du malade
- ne jamais provoquer de maladie
- ne jamais faire courir de risques graves (2)

et en les respectant, sont-ils en accord avec la jurisprudence qui n'admet, elle, que des essais cliniques effectués dans un but curatif ?

Pour tenter de répondre à ces questions, il nous semble nécessaire de distinguer plusieurs groupes de sujets :

- Malades atteints de maladies graves pour lesquelles il n'existe pas de thérapeutique
- Malades atteints de maladies graves ou bénignes

---

(1) v. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS, 1968, n°403, p.8.
(2) Comme nous l'avons vu plus haut, ces conditions vont dans le sens des Recommandations d'Helsinki (v.supra p.10)

pour lesquelles il existe une thérapeutique
- Volontaires parmi lesquels nous distinguerons :
les pseudo-volontaires
les volontaires proprement dits
qu'ils soient sains ou malades .

4.2. Choix des sujets

4.2.1 - Malades atteints de maladies graves pour lesquelles il n'existe pas de thérapeutique

Il existe ici une situation de conflit que le médecin devra résoudre : conflit entre une attitude pour lui,"confortable et résignée, acceptant la fin inéluctable et une attitude active"(1) mais non exempte de dangers pour le malade qui consiste à appliquer une nouvelle thérapeutique .

De ce choix que le médecin fait en évaluant avec rigueur les risques et les probabilités de succés , dépend l'avenir du malade car s'abstenir, c'est le condamner à une lente et douloureuse agonie et tenter l'essai , c'est peut-être lui apporter la guérison ou une survie plus ou moins longue et dans ce cas, se pose le délicat problème de la qualité de cette survie mais c'est peut-être/ le conduire à une mort rapide à la suite de cette action thérapeutique dangereuse .

Toutes les voix sont unanimes à condamner la première attitude telle celle de J.Bernard qui la considére comme l'"une des plus grandes fautes que puisse commettre un médecin qui n'applique pas à temps le nouveau traitement,seul capable d'entraver l'évolution fatale "(2), et à recommander la seconde telle la clause suivante contenue dans la Déclaration d'Helsinki :"le médecin doit avoir la liberté de recourir à une nouvelle thérapeutique s'il juge que celle-ci offre un sérieux espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances" .

La jurisprudence elle-même est respectée puisque le but visé est l'intérêt direct, personnel du malade .

Donc, destinée à guérir, l'expérimentation figure ici comme

---

(1) propos tenu par J.BERNARD au 2ème Congrès de Morale Médicale Paris, Mai 1966, p.273.
(2) op.cit. cité par le Dr.J.ACCARD in Cours de C.E.S. de Médecine légale 1969-70, p.2 .

une complémentaire et ultime tentative de soins face à des moyens de traitement inefficaces ou insuffisants.

La licéité de cette tentative, avec les précautions d'usage, ne doit pas faire de doute même si, dans un grand nombre de cas, le consentement de ces grands malades à l'application d'une nouvelle thérapeutique ,ne saurait être demandé, donc obtenu , le diagnostic ne leur étant pas révèlé dans son intégralité , ce qui est d'ailleurs conforme au contenu de l'article 34 du Code de déontologie médicale (1).

Malgré cette unanimité approbative, la décision du médecin dont dépend peut-être la vie ou la mort d'un être humain, n'en demeure pas moins difficile . Si la liberté de prescription est un droit légal, il en reste comptable devant le malade, la société et sa propre conscience et cette "casuistique médicale est d'une nature telle que les principes de la morale ne suffisent pas, dans la plupart des cas, à lui dicter sa décision "(2) Ces difficultés de décision exigent du médecin " des qualités d'homme d'action, une pensée maîtresse d'elle-même, juste,lucide et raisonnable (3).

C'est à des hommes qui possédaient ces qualités que nous devons de vaincre de nombreuses maladies autre/fois mortelles , citons, entre tant d'autres, Jenner (1796) pour la prévention de la variole, Pasteur (1885) pour la prévention de la rage, du charbon etc.., Banting et Best (1922) pour l'insuline qui permet d'équilibrer les jeunes diabétiques qui mourraient il y a encore si peu de temps : ces hommes ont eu l'audace et le courage d'effectuer sur un premier homme, l'essai d'une nouvelle thérapeutique qu'ils venaient de découvrir ; espérons que des hommes semblables pourront trés bientôt apprendre au monde à guérir les grands fléaux actuels tels que le cancer, la leucémie etc..

---

(1) L'article 34 du code de déontologie médicale précise:" un pronostic grave peut légitimement être dissimulé au malade..".
(2) Propos tenu par le Pr.V.JANKELEVITCH, titulaire de la Chaire de Morale à la Sorbonne, cité par J.HAMBURGER, in "La puissance et la fragilité", Edition J'ai lu-Flammarion, 1972, p.115.
(3) v. "La puissance et la fragilité" op.cit. p. 98 et p.116 où J.HAMBURGER précise que ce qui doit guider le médecin dans son choix difficile c'est " la défense du l'individu spirituel (et non de la seule vie du corps)et le respect d'une certaine intégrité de l'individu".

4.2.2. - Malades atteints de maladies graves ou bénignes pour lesquelles il existe une thérapeutique

Un jugement cité par M.le Doyen Auby , admet, dans ce cas, que le médecin puisse préférer aux procédés classiques de traitement, une méthode nouvelle, soit dans l'intérêt du malade , soit en vue d'une expérimentation à condition d'obtenir le consentement libre et éclairé (1) du patient et que cet essai ne soit pas dangereux puisque l'affection traitée ne comporte pas de difficultés thérapeutiques particulières (2).

Voyons ce qu'il en est dans la pratique et rappelons, tout d'abord, les méthodes utilisées dans le but d'apprécier la qualité, l'efficacité et l'innocuité de nouvelles substances par rapport à d'autres, d'effet connu .

Les effets d'un nouveau médicament peuvent être évalués par rapport à trois bases de référence:

1° - Le placebo
2° - Le traitement généralement considéré comme le meilleur
2° - Les différentes posologies du nouveau médicament.

Notons, à titre anecdotique, que le principe de la comparaison de l'effet thérapeutique de différents produits a un long passé car le récit suivant qui raconte l'un des premiers essais cliniques, tiré d'un article de J.P.Bull, remonte à 1747 (3) :

> "James Lind, médecin de la marine, épouvanté des ravages causés par le scorbut, qui avait emporté les trois quarts de l'équipage au cours du dernier tour du monde d'Anson, imagina un essai comparatif des meilleurs "traitements" de cette maladie. Le 20 mai 1747, il écrit : "J'ai pris douze hommes atteints de scorbut à bord du Salisbury. Les cas choisis étaient aussi voisins que possible ... couchés au même endroit... ils partageaient le même régime alimentaire. Deux d'entre eux ont reçu quatre litres de cidre par jour, deux de l'élixir de vitriol, deux du vinaigre, deux ont mangé des oranges et des citrons tandis que les deux derniers premaier un électuaire recommandé par un médecin d'hôpital. L'amélio-

---

(1) a propos du consentement, le jugement cité par M.le Doyen AUBY, in Sandorama 25/26, op.cit. précise "sans détails techniques mais avec une suffisante précision, le médecin doit indiquer à son patient, le problême qui se pose à lui, les raisons qui lui font préférer une nouvelle méthode, les chances de succès et les risques qu'elle comporte ", p.59 .
(2) Ce jugement confirme les trois conditions définies par le 1er Congrès de Morale Médicale, énoncées plus haut p.11 et 24
(3) cité par le Pr.K.UBERLA, in Annexe VII, Rapport d'un Symposium de l'OMS, Heidelberg 1972, ,op.cit.

ration la plus rapide et la plus nette a été obtenue avec les oranges et les citrons, l'un des deux malades ainsi soignés ayant pu reprendre son poste six jours plus tard. L'autre servit d'infirmier au reste des malades. A part le cidre qui causa peut-être une légère amélioration, les autres remèdes restèrent totalement inefficaces".

Mais revenons aux méthodes actuelles de comparaison et essayons de voir si elles sont satisfaisantes du point de vue de la morale et de la déontologie médicales.

Et d'abord, qu'est-ce-qu'un placebo ? C'est une substance absolument inactive, administrée à un malade à son insu, en lieu et place d'un traitement actif (1).

Si le Conseil Départemental de la ville de Paris de l'Ordre des Médecins pense qu'"en ce qui concerne l'éthique médicale, ce genre d'essais (avec placebos) ne peut être admissible, a priori, qu'en cas d'affections bénignes où l'absence de médicaments n'est pas préjudiciable au malade" (2), nous pensons, quant à nous,que l'emploi de placebos est critiquable car il est en contradiction tout d'abord avec l'obligation qu'a tout médecin de "donner aux malades, des soins consciencieux, attentifs et conformes aux données acquises de la science ", donc avec le but le but curatif de toute expérimentation légale . L'ordre des Médecins de la ville de Paris reconnaît ce manquement au devoir premier du médecin qui est de soigner puisqu'il affirme : " Un expert ne pourra pas , en toute conscience faire semblant de traiter un groupe de malades et risquer ainsi ,par une abstention volontaire, de prendre la responsabilité de voir s'aggraver une affection chez un malade qui se croira traité "(3).

Le malade qui consulte son médecin et à plus forte raison le malade hospitalisé, ce qui implique qu'il soit atteint d'une affection suffisamment grave pour justifier l'hospitalisation, vient "pour se faire soigner et non pour faire progresser la science"(4).

---

(1) Définition donnée par le Conseil départemental de la ville de Paris de l'Ordre des Médecins dans son Bulletin n°2, Juin 1970,p.6.
(2) et (3),Ibid. p.6
(4) v.Arrêt Lyon 15 Déc.1859, D.1859.3.p.87: ce jugement a condamné pour violation de l'art.311 du C.P., un interne de l'hospice de l'Antiquaille à Lyon qui, avec l'autorisation de son chef de clinique,s'était livré à une expérience scientifique sur un enfant hospitalisé,atteint de la teigne,en lui inoculant le virus de la syphilis, pour tenter un essai problèmatique de guérison et résoudre une controverse médicale à propos de la contagiosité de la syphilis secondaire. Le chef de clinique fut condamné comme compli-

A propos de l'absence volontaire de traitement, rappelons la récente "expérience" américaine qui a défrayé la chronique, qui portait sur 400 "cobayes" noirs sur lesquels de 1932 à Octobre 1972, le service de santé de la région de Tuskegee en Alabama, avait observé les conséquences de la syphilis sans leur faire suivre le moindre traitement, même aprés l'avènement , en 1944, de la pénicilline (1). La Commission gouvernementale , chargée de l'enquête au sujet de cette expérience a conclu en Juin 1973, que "la Société ne peut se permettre d'accorder à la seule communauté scientifique, la liberté de trancher entre les droits des individus et le progrès scientifique"(2), autrement dit, le médecin seul, au nom du progrès scientifique, ne peut décider que tel individu sera soigné et que tel autre ne le sera pas ...

Nous venons donc de voir que l'emploi de placebos était critiquable(3) parceque contraire au but même de la médecine, nous allons maintenant montrer que cette méthode ne remplit en outre pas une des conditions essentielles à toute expérimentation chez l'homme, à savoir la clause du consentement .

En effet, le placebo étant donné à l'insu du malade qui se croit traité, il est impossible de prétendre que ce malade est consentant , encore moins qu'il s'agit d'un consentement libre et éclairé . C'est ainsi que le Dr. J.W.Williams qui participa comme interne à l'expérience des "cobayes noirs syphilitiques américains" a révèlé :"nous ne leur avons pas dit que nous faisions des recherches sur la syphilis ....."

Suite de la page précédente : .... complice du délit de coups et blessures.

(1) L'expérience "Tuskegee" a porté,au départ, sur 600 noirs d'origine trés modeste ; un tiers d'entre eux n'étaient pas syphilitiques ; un tiers étaient porteurs de la maladie et ont reçu les meilleurs soins qui pouvaient être donnés à l'époque (arsenic et mercure); quant au dernier tiers,eux aussi atteints de syphilis, ils ont été abandonnés à la maladie et à ses effets secondaires même aprés la découverte de la pénicilline qui aurait pu sauver bon nombre de ces "cobayes", rapporté par "Le Monde" 27 et 29 Juillet 1972, in "Cobayes humains depuis 40 ans".

(2) v."Le Monde", 14 Juin 1973, in "Rapport sur l'expérience des "cobayes"humains syphilitiques..." .

(3) Nous ne discuterons pas ici de la valeur thérapeutique de "l'effet placebo" qui ne constitue pas l'objet de cette étude.

Au sujet du consentement, M.le Doyen Auby a rapporté ,au cours des Entretiens de Rueil sur "L'essai thérapeutique" (1) que dans de nombreux hôpitaux canadiens et américains, il est d'usage d'exiger du malade entrant à l'hôpital, un acte dans lequel il accepte de"la façon la plus totale, tous les actes médicaux, chirurgicaux et pharmaceutiques que les médecins entendent lui appliquer"et décharge,en outre, ces derniers, d'un certain nombre de responsabilités . Dans ce cas, peut-on parler de consentement, et surtout de consentement libre et éclairé ? ne s'agit-il pas plutôt de consentement "conditionné" ?

Et que dire de l'expérimentation effectuée, en France,"contre leur consentement et en profitant de leur inconscience", sur des malades en coma dépassé et maintenus artificiellement en vie dans des services de réanimation (2), sur des malades anesthésiés et de celle pratiquée sur des vieillards vivant dans des hospices (3) ?

Notons, au passage, car cela sort du cadre de l'essai thérapeutique, les expérimentations de cosmétiques effectués sur les pensionnaires d'un orphelinat (pommades et pâtes dentifrices)(4) au mépris de toute considération légale et morale (5) .

De même que l'essai avec placebos, les essais à simple insu ou a double insu (6) ne devraient pas être admis car l'intérêt de la collectivité ne saurait passer avant celui du malade comme cela s'est produit récemment aux Etats-Unis où des cancéreux ont été soumis à une irradiation totale dans le but de déterminer les effets du rayonnement atomique sur le comportement des troupes au combat et sur des chercheurs soumis à d'éventuels

---

(1) v. Sandorama 25/26, p.74
(2) Rapporté par M.le Pr.P.HUGUENARD, in Sandorama 25/26, p.40 à 45; parlant de ces malades en coma dépassé, M.le Pr.J.FOURASTIE a déclaré:"il faudrait parler de cadavres à qui sont encore artificiellement maintenus certains caractères de la vie",p.80 .
(3) Rapporté par M.le Doyen AUBY, Sandorama 25/26, p.73 .
(4) v. "Le Monde", 7 Avril 1973 et 2-3 Février 1975 .
(5) Le représentant légal d'un orphelin ne peut donner un consentement qu'en vue d'un essai thérapeutique destiné à sauver la vie ou à alléger ses souffrances.
(6) Dans un essai à double insu ou double aveugle,ni le patient ni le chercheur ne savent quel traitement est appliqué ; dans un essai à simple insu, seul le patient ignore le traitement qui lui est administré.

accidents pouvant se produire dans les instituts de recherche(1).

A la lumière de ce qui précède, il semble bien que les essais cliniques qui ont pour but de comparer les effets d'un médicament nouveau à la thérapeutique déjà existante et éprouvée , soient loin de respecter les règles de l'éthique médicale et de la jurisprudence .

Conscients et inquiets de cet état de chose, de nombreux juristes et médecins français et étrangers se sont réunis récemment, à deux reprises , pour tenter de résoudre les problèmes éthiques qui se posent au médecin dans certains domaines dont celui des essais thérapeutiques : C'est ainsi que le Colloque sur "Biologie et devenir de l'homme" qui s'est tenu à Paris en Septembre 1974,a rappelé les impératifs à respecter en matière d'essais thérapeutiques : consentement du sujet, information objective, amélioration de l'état de santé du sujet soumis à l'essai ..(2)Quant au Vè Colloque de droit européen du Conseil de l'Europe tenu à Lyon du 3 au 5 Juin 1975, il a insisté sur la nécessité de la recherche de la défense des droits du malade par la mise en place d'un système de contrôle, la protection de ses droits dans le domaine du consentement, de l'information ...(3) ce qui va dans le sens du contenu de la "Charte du malade hospitalisé" des Hôpitaux français dont la circulaire date du 20 Septembre 1974 : droit du malade au respect de sa dignité et de sa personnalité, droit à l'information sur son état dd santé, sur les traitements décidés etc..

---

(1) 111 grands cancéreux souffrant de leucémies, de maladie de Hodgkin ou d'autres cancers et réfractaires à tout autre traitement (chirurgie,chimiothérapie,radiation locale) ont été soumis à une irradiation totale dans les Hôpitaux de Cincinnati. Pour se justifier, les médecins responsables ont objecté que si la radiothérapie généralisée était peu ou pas pratiquée (sauf dans la maladie de Hodgkin) dans le traitement du cancer, elle ne constituait pas pour autant une méthode"purement expérimentale", que ces essais avaient fait l'objet d'un rapport publié dans les comptes rendus annuels du Pentagone et de deux publications scientifiques dans des revues spécialisées(dont l'une à la Conférence de l'OMS), rapporté par "Le Monde", 10-11 Octobre et 12 Octobre 1971.

(2) Le colloque mondial sur "Biologie et devenir de l'homme",Paris 18-24 Septembre 1974 a fait appel à la participation de personnalités étrangères et françaises dont les Prs J.BERNARD,J.FREZAL , J.HAMBURGER,P.MILLIEZ, H.PEQUIGNOT .

(3) Ce Vè Colloque de Droit européen était placé sous la présidence du Pr Louis ROCHE,professeur de médecine légale et du Pr DECOCQ Doyen de l'U.E.R. de droit de l'Université Jean Moulin à Lyon.

4.2.3. Sujets volontaires pour des essais cliniques

Envisageons, tout d'abord, pour les éliminer, le cas de sujets que l'on ne peut considérer comme réellement volontaires pour des essais cliniques de contrôle de nouveaux médicaments et que nous nommerons des "pseudo-volontaires" selon le terme de J.Bernard au 2è Congrès de Morale Médicale (Paris 1966).

4.2.3.1 - Pseudo-volontaires

Dans cette catégorie, peuvent entrer les prisonniers ou détenus de droit commun auxquels on promet une remise de peine (1), les étudiants aux quels on promet l'indulgence aux examens, les ouvriers que l'on rétribue et toutes autres personnes en état de dépendance (infirmières, soldats, objecteurs de conscience, etc..).

En effet, la valeur du volontariat de ces sujets est discutable et leur consentement a pu être qualifié de consentement "imposé" (2) .

Si le recours à de tels "volontaires" est de pratique courante dans certains pays, en particulier aux Etats-Unis ,cette pratique est, en France, trés contreversée : J.Bernard, lors du 2è Congrès de Morale Médicale (Paris 1966) l'a jugée assez sévèrement , Claude Bernard la réprouvait également .

De même , l'expérimentation médicale sur des condamnés à mort rencontre l'opposition de nombreux juristes, dont celle de Kornprobst.

Enfin, le corps de l'homme ne saurait faire l'objet d'un commerce (3) et toute rétribution de sujets se disant "volontaires" pour des essais cliniques ne pourrait qu'être considérée que comme une forme d'exploitation de la pauvreté (2) .

4.2.3.2 - Volontaires proprement dits

a) Sujets sains

(1) La formule de consentement des prisonniers du Texas indiquait: " le fait que j'ai rendu volontairement un service éminent à l'humanité figurera dans mon dossier" in Procès de Nuremberg , 13 juin 1947, cité par J.CAROFF :"Problêmes moraux et responsabilité du médecin lors des essais thérapeutiques", in Thérapie,1971 XXVI, p.1112 .

(2) v.Rapport sur "Biologie et devenir de l'homme" in"Concours médical- Informations", 28 Septembre 1974,n°33.

(3) certains laboratoires accordent une indemnité aux donneurs de sang, déclare J.CAROFF, op.cit. p.1113 ; v.cependant l'arrêt de Lyon, 27 Juin 1913,G.P.1913.2.p.506 qui a déclaré illicite , contraire aux bonnes moeurs et incompatible avec la dignité

Dans ce domaine, la situation en France est confuse : l'absence de législation est totale et la jurisprudence peut prêter à discussion (1) . En effet, la jurisprudence interdit, sur l'homme sain, l'expérimentation pure, c'est-à-dire celle destinée à satisfaire la seule curiosité scientifique mais cette interdiction s'étend-elle aux essais cliniques, sur des volontaires sains , dont le but est de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité de nouveaux médicaments lorsque ces essais succédent à une expérimentation minutieuse chez l'animal et sont conduits par des experts hautement qualifiés capables de réduire au minimum les risques encourus ?

D'autre part, les règles de l'éthique médicale admettent pour l'homme malade, les risques inhérents à toute nouvelle thérapeutique, à condition qu'il ne s'agisse pas de risques "graves", terme d'ailleurs tout à fait vague, la gravité d'un trouble étant fonction du terrain, de l'âge etc.., son degré est donc variable d'un individu à l'autre et ne saurait se définir en termes précis ou mathématiques : ces mêmes risques tolérés chez l'homme malade, ne semble-t-il pas paradoxal que l'homme sain de corps et d'esprit ne puisse s'y exposer volontairement dans un but altruiste ? Nous y reviendrons .

D'ailleurs ,cette expérimentation sur le sujet sain ne peut être que trés limitée, elle ne concerne que quelques groupes de médicaments comme,par exemple, les anesthésiques ou les hypnotiques, la plupart des autres thérapeutiques devant obligatoirement faire appel à des malades .

A l'inverse de la France, plusieurs pays étrangers dont le Canada, la Grande Bretagne et les Etats-Unis,autorisent les essais cliniques sur le volontaire sain, il en est de même de

---

suite de la page précédente :....humaine, la convention conclue entre un médecin et une femme âgée qui,moyennant le paiement d'une certaine somme,consentait à ce que le médecin pratique sur elle une intervention chirurgicale dans un but esthétique au niveau de l'un de ses seins et à se déplacer ensuite "pour aller montrer le résultat du traitement". L'intervention ayant échoué,il s'en était suivi, pour la femme, souffrances et cicatrices pour lesquelles elle demandait réparation.Ainsi donc le corps humain ne peut faire l'objet d'un commerce et le consentement qui confirme le volontariat ne rend pas l'expérience licite.

(1) M.le Doyen AUBY a précisé que la jurisprudence qui ne cesse de se durcir,crée un fossé sans cesse élargi entre le droit et la pratique (Rueil 1971 in Sandorama 25/26).

l'OMS qui les a admis explicitement au cours de son symposium sur "l'évaluation en pharmacologie clinique"(1) en les subordonnant à l'obtention du consentement libre et en connaissance de cause du sujet concerné .

C'est ainsi que sous la plume du Dr Dengler, on peut lire à propos des volontaires sains :

> "Il s'agit de personnes en bonne santé qui souhaitent prendre part à un essai thérapeutique.
> Si elles n'y participent pas, il ne s'en suit pour elles ni préjudice ni inconvénients ; elles consentent donc librement et de façon désintéressée à l'essai qu'elles doivent pouvoir refuser ou interrompre.
> Il faut les éclairer, leur expliquer en quoi consiste l'essai sans rien omettre des risques ou de l'inconfort ni des avantages possibles pour autrui.
> La question est de savoir dans quelle mesure le chercheur peut traduire l'expérience en termes aisèment compréhensibles. Comment donner une idée du risque encouru ? Le chercheur sait-il lui-même quel risque il va faire courir au sujet : par exemple, lorsqu'il s'agit de radioactivité, faut-il comparer les microcuries en un certain nombre de radiographies pulmonaires, quel risque représente l'administration de 200 Microcuries de H3 dans l'un des médicaments marqués courants ?
> Ceci montre bien que malgré toutes les formules de consentement en "connaissance de cause", c'est le chercheur qui doit supporter la responsabilité morale "(2).

Si l'on admet le principe de l'expérimentation sur le volontaire sain, comme le fait l'OMS, nous voyons à quelles difficultés elle se heurte dans la pratique : une chose est certaine,si le sujet est sain d'esprit , ce qui correspond en droit à la capacité juridique, son consentement peut être considéré comme libre , par contre est-il réellement éclairé puisque, d'une part, il s'agit souvent de sujets profanes en matière de médecine ou de pharmacologie qui, s'ils peuvent comprendre les grandes lignes de l'expérience , ne sont pas à même d'assimiler des explications trop détaillées ou trop techniques et que le chercheur, d'autre part, comme l'explique le Dr Dengler, ignore parfois le risque ou l'étendue du risque auquel il va exposer le sujet ?

---

(1) v. Symposium sur "Contrôle des médicaments : évaluation en pharmacologie clinique" - Heidelberg 27-30 Novembre 1972, rapport OMS, EURO 7406

(2) v. Annexe IV par le Pr.H.J.DENGLER in Symposium.. op.cit.

La valeur du consentement "éclairé" ne peut être que relative et tout essai clinique sur l'homme, qu'il soit sain ou malade comporte toujours une part d'inconnu, donc de risques : c'est au médecin qu'il appartient de réduire ces risques au minimum en ayant toujours à l'esprit son devoir primordial qui est le respect de la vie et de la perspnne humaine (Art.2 du code de déontologie médicale) .

Mais revenons au problême des volontaires sains : comment recruter de tels sujets "consentants, libres, éclairés, désintéressés"(1) qui seraient disposés à accepter le risque inhérent à l'essai de toute nouvelle thérapeutique ? Le Dr Kaldor, innovant en la matière, suggère de faire appel à"des hommes courageux et réfléchis qui, à l'instar des cosmonautes, accepteraient de prendre ce risque en pensant que tout le genre humain pourrait en bénéficier. Il recruterait ces volontaires par l'intermédiaire d'une sorte de service de relation publique (2). Est-ce une utopie ?

Sachant combien de tels volontaires sont rares, de nombreux chercheurs ont,par le passé, expérimenté sur eux-mêmes. Plusieurs savants ont ainsi donné leur vie à la science :"Caroll et Lazar succombèrent à la fièvre jaune aprés s'être fait piquer par des moustiques infectés ; White mourut de la peste aprés auto-inoculation de pus de bubon pesteux ; pendant la dernière guerre, deux étudiants américains contractèrent une hépatite infectieuse mortelle aprés avoir volontairement ingéré des matières fécales provenant d'un malade atteint de cette maladie"(3). D'autres auto-expérimentations,celles-là heureusement non mortelles,ont été pratiquées par des chercheurs, tels"Trousseau et Peter se badigeonnant le cavum de fausses membranes diphtériques"(1) . Rappelons que le Pr James Bedford ,atteint d'un cancer du foie,a pris récemment le risque de se faire hiberner dans l'espoir de revenir à la vie

---

(1) V. "Problêmes moraux et responsabilité du médecin lors des essais thérapeutiques",J.CAROFF, op.cit. p.1113 ; le Pr.MILLIEZ est trés pessimiste sur la réalité de tels volontaires, pour lui, il y a toujours "contrainte morale,affective,pécuniaire,sociale ou hiérarchique", Sandorama 25.26, p.81.
(2) v. Annexe III par le Dr A.KALDOR in Symposium de l'OMS,op.cit.
(3) v. "Limites de l'expérimentation médicale sur l'homme",Annales de médecine légale, 1953,t.33, p.182.
(4) v.J.CAROFF, op.cit. p.1113

lorsqu'on vaincra le cancer (1).

A propos de ces auto-expériences qui semblent être autorisées par la règle 5 du procès de Nuremberg (2), rappelons l'interdiction de H.Baruk : "un être humain n'a pas le droit de se détruire ou de détruire sa santé ou son organisme au profit de la science ".

Consciente des risques que comporte toute expérimentation clinique, l'OMS (2) prévoit un système d'indemnisation des sujets à qui des expériences faites sur des bases morales irréprochables, ont porté préjudice sans que la responsabilité civile du chercheur soit engagée à raison d'une faute quelconque.(4) Comme nous l'avons vu, un tel système est à l'étude en Allemagne Fédérale (5).

Enfin, sans aborder les problèmes techniques de l'expérimentation clinique qui ne constituent pas l'objet de notre propos, notons qu'ils sont souvent complexes même chez le volontaire sain dit normal : outre la difficulté de recruter un nombre suffisant de sujets, citons la nécessité d'un examen clinique préalable qui peut révèler des anomalies ignorées du sujet lui-même telles que glycosurie, protéinurie, taux élévés de TGO et de TGP (6), et le problème posé par la définition de la normalité, concept trés relatif qualifié de "paramètre spécifique d'un individu donné lorsqu'il se situe dans l'intervalle prévu par la population "(7) etc...

---

(1) v. Les entretiens de Rueil sur "Le médecin dans la cité" , 19-Avril-1972,-Sandorama 30/31, p.19 .
(2) La règle 5 du Procès de Nuremberg précise :"Elle (l'expérience) ne doit pas présupposer la mort ou l'invalidité du sujet sauf dans le cas d'auto-expériences.
(3) v. "Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments" in Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS, Genève 1968 p.32 .
(4) En France, le volontariat ne diminue en rien la responsabilité du médecin en cas de préjudice causé au sujet.
(5) v.supra p.15
(6) Rapporté par le Pr DENGLER, in Annexe IV, Symposium de l'OMS Heidelberg 1972,op.cit.:" en R.F.A.,parmi 33.356 travailleurs de l'industrie chimique, 3,1% présentaient une nette glycosurie , 10% une protéinurie ; des taux élevés de TGO et TGP ont été mis en évidence chez o,5% des donneurs de sang"
(7) v. Mac Mahon FG (1972) J.Clin.Pharm.12.71 in Symposium de l'OMS. op.cit. cité par A.KALDOR in Annexe III.

Pour conclure ce délicat paragraphe sur les essais chez des volontaires sains , nous pouvons dire ceci :

La recherche et la mise au point de nouveaux médicaments, donc le progrès de la thérapeutique étant obligatoirement liés à des essais de contrôle sur l'homme, il est parfois possible de recourir,pour ce faire, à des sujets sains volontaires . Etant donné les problèmes moraux que de tels essais soulèvent, problèmes que nous n'avons pu qu'ébaucher ici tant ils sont nombreux et complexes, il paraît souhaitable que,dans notre pays, les autorités compétentes légifèrent en la matière afin de ne pas créer, comme le précise M.le Doyen Auby, un fossé entre le droit et la pratique(Entretiens de Rueil sur "L'essai Thérapeutique"-Mars 197

b) Sujets malades

Si l'effet thérapeutique d'un petit nombre de produits peut être mis en évidence chez le volontaire sain,comme nous venons de le voir, par contre, l'effet de beaucoup d'autres n'est observable que chez des malades atteints de la maladie étudiée, tel est le cas,par exemple, des antiparkinsoniens, des anticancéreux, des antidépresseurs .

Ces essais d'une nouvelle thérapeutique chez des volontaires atteints de la maladie étudiée sont les plus satisfaisants aussi bien du point de vue jurisprudentiel que moral et déontologique : en effet, le but poursuivi est l'effet curatif sur un malade déterminé qui a d'autre part, donné son consentement libre et éclairé à la tentative effectuée selon les règles de l'art , par un expert clinique qualifié et aprés une expérimentation chez l'animal, ce qui réduit donc les les risques encourus par le sujet concerné.

Mais quelle est la valeur du consentement libre et éclairé ? est-il vraiment libre ? Il ne s'agit pas ici de malades mentaux,bien sûr,cas que nous envisagerons plus loin mais de malades somatiques qui peuvent apparemment consentir librement à cette nouvelle thérapeutique . Mais en réalité, il est permis de douter de cette liberté du consentement car un élément inhérent à la maladie entre en jeu qui est à la fois l'angoissse, le fréquent sentiment d'infériorité ressenti par l'homme malade à l'égard de

l'homme bien portant représenté par le médecin et le sentiment de "dépendance vis à vis du médecin et un certain degré de fixation sur lui"(1) .

Le consentement est-il vraiment éclairé? Les limites à l'information que nous avons indiquées à propos du volontaire sain, restent pleinement valables pour le sujet malade.

Ces réserves étant faites concernant la valeur du consentement libre et éclairé des volontaires atteints de la maladie étudiée , le chercheur restant à tout moment "le protecteur de la vie et de la santé de ces sujets", ces essais apparaissent assez satisfaisants car les considérer autrement serait interdire tout essai clinique, donc tout progrès thérapeutique . Par contre, sont beaucoup moins satisfaisants, les essais effectués sur des volontaires atteints d'une maladie autre que celle étudiée , l'intérêt direct, personnel du sujet n'étant pas recherché, sans parler du respect de considérations morales.

4.3 - Sujets à exclure

Les sujets suivants doivent être exclus de tout essai clinique :

4.3.1 - Enfants

Le consentement des parents ou du représentant légal n'est légalement valable que si l'essai thérapeutique vise la guérison, la rémission ou l'allégement des souffrances de l'enfant au cours de maladies graves où il n'existe pas de remède efficace

4.3.2 - Femmes en âge de procréer

Les femmes en état de grossesse confirmée ou probable doivent être exclues des essais à cause de la toxicité éventuelle pour le foetus du nouveau médicament, exception faite de thérapeutiques qui leur sont spécifiquement destinées(3).

---

(1) v.Rapport sur "Biologie et devenir de l'homme",Paris,Septembr 1974, in "Concours Médical Information",n°33, 28 Septembre 1974.
(2) v."Normes juridiques et valeurs sociales dans la faute pénale par imprudence" de M.S.ZAKI, thèse Paris 1975 p.422(dactylo).
(3) v."Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments" in Rapport d'un Groupe scientique de l'OMS, Genève 1968, p. 13 .

4.3.3 - Arriérés mentaux

Rappelons les conclusions du récent Congrès sur "Biologie et devenir de l'homme" (Septembre 1974) au sujet du consentement des sujets atteints de troubles mentaux : "le consentement de ces sujets peut être valablement obtenu beaucoup plus souvent qu'on ne le croit en étudiant cliniquement les fluctuations de leur état de conscience". Cependant, "en aucun cas, il ne convient de recourir à de tels malades pour des essais n'ayant rien à voir avec leur état de santé personnel" (1).

Pour l'OMS. si l'intérêt du malade est en jeu et s'il s'agit de sujets atteints de psychose ou d'arrièration mentale graves, la décision en vue de l'essai thérapeutique "serait prise par une procèdure particulière, par exemple une délibération entre le médecin traitant, des experts et la famille ou le représentant légal"(le processus étant variable selon les pays)(2).

§ 5 - CONCLUSION

Malgré toutes les difficultés qu'ils présentent, la nécessité des essais thérapeutiques chez l'homme ne peut être contestée, le progrès et le mieux être de l'humanité en dépendent mais l'on ne saurait conclure une étude,aussi brève et incomplête soit-elle, sur la législation et les problêmes moraux posés par l'expérimentation sur l'homme, sans rappeler les atrocités nazies commises, dans ce domaine, au nom de la science, alors qu'il s'agissait là "de crimes de droit commun d'autant plus intolérables que les victimes en ont été des prisonniers et que les expériences n'étaient en rien justifiées par l'état de la science "(3).

---

(1) v.Rapport sur "Biologie et devenir de l'homme" in "Concours médical information", n°33 ,28 Septembre 1974.
(2) v."Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments" op.cit. p.19 .
(3) v. M.MULLER :"L'expérimentation humaine" in Annales de Médecine légale, 1963, p.53 .

Pour éviter que de telles aberrations ne se reproduisent, il paraît raisonnable :

1° de recommander la mesure, la prudence et la compétence dans la conduite des essais cliniques de nouveaux médicaments, préalablement justifiés par une expérimentation minutieuse et approfondie chez l'animal, par des experts cliniciens qualifiés qui devront toujours respecter, en les conciliant, les deux impératifs définis par J.Bernard au cours du 2è Congrès de Morale Médicale (Paris 1966) : -"Devoir fondamental de porter secours au malade présent
- Devoir impérieux de contribuer au progrès de la connaissance"(1).

2° d'espérer que les services publics à l'échelon aussi bien national qu'européen ou international, pour pallier à l'absence de législation en la matière, établiront, selon le voeu du Conseil de l'Europe formulé au cours de son récent Vè Colloque de Droit Européen (Lyon, Juin 1975), des recommandations et des normes en matière d'investigation clinique et d'expérimentation chez l'homme et veilleront à harmoniser les réglementations en matière d'expérimentation de médicaments nouveaux (2). Rappelons, à ce sujet, que l'harmonisation des législations relatives aux spécialités pharmaceutiques est poursuivie par la C.E.E. en vue de la libre circulation des médicaments dans l'Europe des neuf et qu'à cet effet, une première directive a été adoptée en 1965 qui impose la procédure d'autorisation de mise sur le marché et que deux nouvelles directives viennent d'être approuvées par le Conseil des Ministres des Communautés Européennes en Mai 1975, l'une concernant les normes et protocoles d'expérimentation , l'autre les formalités de contrôle de la fabrication des médicaments (3).

Enfin notons, en souhaitant qu'elle soit suivie, la tendance

---

(1) v. "Progrès de la médecine et responsabilité du médecin" in 2è Congrès International de Morale Médicale, Paris Mai 1966, p.274.
(2) v. compte-rendu sur le Vè Colloque de Droit européen du Conseil de l'Europe de la responsabilité médicale, Lyon 3-5 Juin 1975 , in "Coucours médical information", n°23, 7 Juin 1975.
(3) Ces deux directives viennent d'être publiées au Journal Officiel des Communautés du 9 Juin 1975 .

qui se dessine actuellement d'exiger d'un médicament nouveau , une"supériorité thérapeutique"sur les médicaments existants(1) afin de réduire le nombre des spécialités qui apparaissent chaque année à un rythme de plus en plus rapide (2) et la nécessité ,pour les laboratoires pharmaceutiques, de poursuivre la recherche même aprés la mise sur le marché du médicament afin d'en améliorer les effets et d'en atténuer les éventuels effets secondaires (3).

Paris, le 20 Août 1975

---

(1) v. C.CHABRUN :"La mise sur le marché des médicaments" in "Concours médical", 22 Mars 1975,97-12, p.2066 .
(2) P.M.DOUTRELANT in "Le médicament malade du profit","Le Monde" 16 Avril 1975, estime à 2 à 300 par an,le nombre de ces "nouveautés parmi lesquelles seules 5 à 10 marqueraient un progrès ou constitueraient une découverte".
(3) par exemple, la Sreptomycine guérissait la méningite tuberculeuse au prix de surdité dans 50% des cas, avec l'amélioration du médicament, ces sequelles ont presque disparu, v.C.CHABRUN :"L'industrie phatmaceutique " in "Concours médical", 21 Juin 1975 , 97-25, p.4287 .

TABLE DES MATIERES

Page

§ 1. INTRODUCTION 1

§ 2. LEGISLATIONS SUR LES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES REGLES MORALES ET DEONTOLOGIQUES APPLIQUEES AUX ESSAIS CLINIQUES 2

1. Réglementation française d'ensemble sur l'évaluation des médicaments à usage médical 2

1.1. Législations successives 2

1.1.1. Visa - Loi du 11 Septembre 1941 2

1.1.2. Experts - Arrêté ministériel du 22 Janvier 1945 2

1.1.3. Ordonnance du 4 Février 1959 3

1.1.4. Décrets du 5 Avril et du 12 Sept.1960 3

1.1.5. Ordonnance du 23 Septembre 1967 3

1.2. Législation actuelle 4

1.2.1. Décret du 21 Novembre 1972 4

1.2.2. Une déclaration du Ministre de la santé publique 5

2. Essais cliniques Législation - Protocoles - Experts 6

2.1. Législation 6

2.2. Protocoles 7

2.3. Experts cliniciens 7

2.4. Responsabilité 9

3. Distinction entre expérimentation thérapeutique et expérimentation purement scientifique Règles morales et déontologiques 9

3.1. Distinction définie par l'Académie Nationale de Médecine 9

3.2. Déclaration d'Helsinki 10

3.3. Premier Congrès de Morale Médicale 11

3.4. Règles du Code de Déontologie et du Code de l'Ethique Médicale de l'Association Médicale Mondiale 12

3.5. Jurisprudence 12

3.6. Opinion de quelques personnalités 12

page

4. Aperçu de la législation sur l'évaluation des médicaments à usage médical dans quelques pays de la Communauté Economique Européenne (C.E.E.). Nouvelles directives de la C.E.E. du 20 Mai 1975 13

4.1. Directives de la C.E.E. du 20 Mai 1975 13

4.2. Législations dans quelques pays de la C.E.E. 14

4.2.1. Bénélux 14

4.2.2. Italie 15

4.2.3. Allemagne Fédérale 15

4.2.4. Grande Bretagne 16

4.2.5. Conclusion 16

§ 3. L'EXPERIMENTATION CHEZ L'ANIMAL SON INSUFFISANCE 17

1. Les étapes de l'expérimentation chez l'animal 17

1.1. Etapes préliminaires 17

1.2. Expérimentation préclinique chez l'animal 18

1.2.1. Etude pharmacologique 18

1.2.2. Etude toxicologique 18

1.2.3. Etude de toxicologie spéciale 18

a) Tératogénicité 19

b) Cancérogenicité 19

c) Mutagenicité 20

1.2.4. Etude in vitro 20

2. Exemples des limites et de l'insuffisance de l'expérimentation chez l'animal 20

2.1. En ce qui concerne l'animal 20

a) Quelle espèce choisir ? 20

b) Quelle souche utiliser? 21

c) Age 21

d) Etat de santé 21

2.2. En ce qui concerne le médicament 21

2.3. En ce qui concerne la maladie étudiée 21

a) Cancer 22

b) Epilepsie 22

c) Pathologie allergologique 22

page

d) Psychotropes et neuroleptiques 22
e) Autres maladies 22
2.4. Conclusion 23

§ 4. PROBLEMES MORAUX ET DEONTOLOGIQUES POSES PAR LES ESSAIS CLINIQUES 23
4.1. Considérations générales 23
4.2. Choix des sujets 25
4.2.1. Malades atteints de maladies graves pour lesquelles il n'existe pas de thérapeutique 25
4.2.2. Malades atteints de maladies graves ou bénignes pour lesquelles il existe une thérapeutique 27
4.2.3. Sujets volontaires pour des essais cliniques 32
4.2.3.1. Pseudo-volontaires 32
4.2.3.2. Volontaires proprement dits 32
a) Sujets sains 32
b) Sujets malades 37
4.3. Sujets à exclure 38
4.3.1. Enfants 38
4.3.2. Femmes en âge de procréer 38
4.3.3. Arriérés mentaux 39

§ 5. CONCLUSION 39

TABLE DES MATIERES 42

BIBLIOGRAPHIE 45

B I B L I O G R A P H I E

Académie Nationale de Médecine :"A propos de l'expérimantation sur l'homme", in Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 1952, 136, p.562-563 .

ACCARD (J.) : "La responsabilité en espérimentation thérapeutique", in Cours au C.E.S. de Médecine Légale, 2è Année 1969-70.

BARUK (H.) : "Le problême de l'expérimentation chez l'homme" in Bulletin de l'ordre des Médecins 1955, IV. p.322 .

BERNARD (J.): "Progrès de la médecine et responsabilité du médecin" 2ème Congrès International de Morale Médicale, Paris Mai 1966, p.261 (271 et s.).

CAROFF (J.) : "Problêmes moraux et responsabilité du médecin lors des essais thérapeutiques" in Thérapie 1971, XXVI,p.1107-1122.

CAZAC (G.) : "L'expérimentation médicale sur l'homme" in "Concours Médical" 1974- 96-11, p.1786-1788 .

CHABRUN (C.): "La mise sur le marché des médicaments" in "Concours Médical", 22 Mars 1975 - 97-12, p.2066-2071 .

CHABRUN (C.): "L'industrie pharmaceutique" in "Concours Médical" 21 Juin 1975 - 97-25 , p.4285-4288 et 28 Juin 1975 - 97-26 , p.4415-4418 .

CLERC (Ch.) : "Santé : le mal des remèdes" in "Le Point" n° 107, 7 Octobre 1974, p.71-73 .

Colloque mondial sur "Biologie et devenir de l'homme"- Paris , 18-24 Septembre 1974, rapporté par "Le Concours Médical" (Informations), 14 Septembre 1974, n°31, p.8; 21 Septembre 197 n° 32, p.1 et 8 ; 28 Septembre 1974, n° 33, p.1 et 5 et par "Le Monde", 18 et 26 Septembre 1974.

Vè Colloque de Droit Européen par le Conseil de l'Europe, Lyon 3-5 Juin 1975, rapporté par "Le Concours Médical" (Information 7 Juin 1975, n°23, p.8 .

DELCOUR (R.) : "De cinq mille à vingt mille enfants malformés : les dirigeants de la firme qui fabriqua la Thalidomide vont être jugés à Aix-la-Chapelle", in "Le Monde" 16 Mars 1967 .

DENGLER (H.J.)-(R.F.A.) :"Etudes initiales sur l'homme : Choix des chercheurs et des sujets" - Annexe IV in Contrôle des Médicaments - Evaluation en pharmacologie clinique - Un Symposium de l'OMS - Heidelberg, 27-30 Novembre 1972 - Euro 7406 .

DEROBERT (L.), GUENIOT (M.), QUICHAUD (J.) : "La responsabilité du médecin dans l'acte thérapeutique" in Annale de Médecine légale, 1959, 39, p.130-141 .

DOREAU (L.),ABEILLE, GARCIN, GAUTHIER, HURER, LAROCHE (Cl.) : "Problèmes posés par l'expérimentation clinique en double aveugle" in Bulletin de l'Ordre des Médecins de la Ville de Paris, 1970, 2, p.5-14 .

DOUTRELANT (P.M.) : "Le médicament malade du profit", in "Le Monde", 16,17,18 & 19 Avril 1975 .

DUPRAT (P.) : "L'Europe des médicaments" in La Revue du Praticien (L'exercice quotidien), 15 Juin 1975, n° 34, p.2704-2706 .

"Expérimentation thérapeutique et pharmacologique" in Expérimentation Médicale, Problèmes médico-juridiques, Congrès d'Aix des Magistrats Résistants, 8 Mars 1969, Edit. Médicorama.

ESCOFFIER-LAMBIOTTE :" Aux Etats-Unis, le Sénateur Edward Kennedy demande l'ouverture d'une enquête sur les irradiations de cancéreux", in "Le Monde" , 12 Octobre 1971 .

FRIEBEL (H.) : " Evaluation des données précliniques: tératogénicité, cancérogenicité, mutagenicité" ,Annexe II in Contrôle des Médicaments... OMS. op.cit.

GUILLEBAUD (J.C.) :"L'expérimentation de produits cosmétiques à l'Orphelinat de Meudon", in "Le Monde", 7 Avril 1973 .

HAMBURGER (J.) : "La puissance et la fragilité", Edition J'ai lu, Flammarion 1972 .

KALDOR (A.) (Budapest) :"Autorisation de pratiquer des études sur l'homme", Annexe III, in Contrôle des Médicaments... OMS. op.cit.

LAURENCE (D.R.) (Londres) : "Etudes initiales sur l'homme : Informations pharmacodynamiques et pharmacocinétiques indispensables", Annexe V in Contrôle des Médicaments... OMS. op.cit.

LECHAT (P.) : "Pertinence en clinique humaine des données fournie par l'expérimentation sur l'animal", Annexe I in Contrôle des Médicaments ... OMS. op.cit.

"Le médecin dans la cité", Les Entretiens de Rueil, 19 Avril 197? Edition Sandorama (30/31).

"L'essai thérapeutique", Les Entretiens de Rueil, 24 Mars 1971 , Edition Sandorama (25/26).

"L'exercice de la pharmacie" in "Le Monde", 20 Juin 1975 .

"L'exercice de la pharmacie" in "La Revue du Praticien" (L'exercice quotidien), 25 Juin-5 Juillet 1975, n° 36, p.2842 .

"Le Monde" : "Selon le Washington Post" : Des cancéreux ont été soumis à des irradiations totales à des fins militaires" , 10-11 Octobre 1971 (Anonyme).

"Le Monde" : "Cobayes"humains depuis quarante ans : Deux cents Noirs américains atteints de la syphilis ont été volontairement privés de tout traitement ", 27 Juillet 1972 (Anonyme).

"Le Monde" : "Aux Etats-Unis : l'expérience des "Cobayes" humains n'était pas contraire à l'éthique médicale", déclare le médecin qui l'a dirigée, 29 Juillet 1972 (Anonyme); "Rapport sur l'expérience des "cobayes", 14 Juin 1973 .

MULLER (M.): "L'expérimentation humaine" in Annale de Médecine Légale, 1953, 33, p.53-55 .

M.A.R. :"La recherche : insuffisante, coûteuse, difficile", in "Le Monde", 19 Avril 1975 .

OMS (Organisation mondiale de la Santé) : "Contrôle des Médicaments: Evaluation en pharmacologie clinique" - Rapport d'un Symposium réuni par le Bureau régional de l'Europe de l'Organisation mondiale de la Santé, Heidelberg 27-30 novembre 1972 - Diqtribué par par le Bureau régional de l'Europe - OMS - Copenhague 1974 - EURO 7406 .

OMS : "Guide pour l'évaluation des médicaments à usage médical" - Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS - Série de Rapports techniques, n° 563, OMS ,Genève 1975 .

OMS : "Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments", Rapport d'un Groupe scientique de l'OMS - Série de Rapports techniques, n° 403, OMS ,Genève 1968 .

POUCHIN (D): " De l'exclusion d'un élève aux expérimentations de cosmétiques" in "Le Monde", 2-3 Février 1975 .

POULETTY (J.): "Médicaments en avant-première", in "Le Concours Médical", 1970, 92-43, p.7893-7897 .

POULETTY (J.): "Sommes-nous tous des assassins ?" in "Le Concours Médical", 1974, 96-37, p.5739-5742 .

"Prévarication" (Anonyme) in "Le Monde", 18 Avril 1975 .

SIMONIN (C.) : "Limites de l'expérimentation médicale sur l'homme" in Annales de Médecine Légale, 1953, 33, p.181-186 .

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) (un entretien avec) : "Bon sens et pharmacovigilance" in "Le Concours Médical", 24 Mai 1975, 97-21, p.3647-3653 .

UBERLA (K.) : (R.F.A.) : "Méthodologie des essais cliniques, situation actuelle et perspectives d'avenir" , Annexe VII in Contrôle des Médicaments.... OMS , op.cit.

ZAKI (M.S.) : " Normes juridiques et valeurs sociales dans la faute pénale par imprudence", thèse, Paris 7 Mai 1975, p.422 et s. (dactylo).